Diabetes mellitus po transplantaci orgánů

**MUDr. Dominika Goldmannová, MUDr. Ondřej Krystyník, doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.,
prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.**

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Diabetes mellitus patří mezi závažná metabolická onemocnění se stoupající incidencí, které může jednak vést k chronickému onemocnění ledvin a jednak jej řadíme k nejzávažnějším komplikacím u pacientů po transplantaci solidních orgánů. Výskyt potransplantačního diabetu (PTDM) je spojený s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací a horší funkcí transplantovaných orgánů ovlivňující morbiditu a mortalitu pacientů. Rizikové faktory dělíme na neovlivnitelné (věk, pohlaví, rasa, genetika) a ovlivnitelné (obezita, proteinurie, perioperační hyperglykemie, infekce, imunosupresivní terapie). Pre- a po-transplantační management poté může být upraven dle zmíněných rizikových faktorů, a tím můžeme redukovat vznik a dopad PTDM, což ovlivní dlouhodobou funkci graftu a celkový úspěch transplantace.

Klíčová slova: diabetes mellitus, transplantace orgánů.

Diabetes mellitus after organ transplantation

Diabetes mellitus is a very common metabolic disease with a rising incidence. It is both leading cause of chronic renal disease and one of the most serious complication in solid organ recipients. Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is associated with higher rate of cardiovascular complications and poor graft function affecting patients morbidity and mortality. Risk factors can be divided into non-modifiable (age, gender, race, genetic background) and modifiable (obesity, proteinuria, perioperative proteinuria, infection, immunosuppressive drugs). Pre- and post-transplant management can be designed by the risk factors and therefore we could reduce the incidence and impact of PTDM.

Key words: diabetes mellitus, organ transplantation.

Úvod

V České republice se ročně uskuteční přibližně 800 transplantací (2017: 842 Tx, 2016: 808 Tx), většinu z nich tvoří transplantace ledviny (2017: 469 Tx), poté následují játra (2017: 205 Tx) a srdce (2017: 74 Tx). S rostoucím počtem transplantací a jejich úspěšností je stále více pozornosti soustředěno na pozdější komplikace, které mohou výrazně ovlivnit morbiditu a mortalitu pacientů a v neposlední řadě také kvalitu jejich života. A právě mezi jednu z nich řadíme potransplantační diabetes mellitus (post-transplant diabetes mellitus – PTDM, new-onset diabetes mellitus after transplantation – NODAT). PTDM ovlivňuje jednak přežití pacientů, kteří častěji trpí kardiovaskulárními a infekčními komplikacemi,

a jednak přežití a funkci graftu. V tomto přehledovém článku bude největší pozornost věnována diabetu vzniklému po transplantaci ledviny.

Etiologie a patogeneze

Potransplantační diabetes mellitus se může vyskytnout přibližně u jedné třetiny pacientů po Tx ledviny. Celkovou prevalenci PTDM lze však určit obtížně, dle provedených studií se pohybuje mezi 7 a 46 % (1–4), což závisí na rozdílném designu těchto studií. V patogenezi PTDM se uplatňuje jak inzulinová rezistence, tak deficit inzulinu. Samotná inzulinová rezistence nevede v případě PTDM k rozvoji hyperglykemie, ta vzniká dysfunkcí beta buněk pankreatu, které při přetrvávající inzulinové rezistenci nedokáží

udržet dostatečnou sekreci inzulinu k dosažení normoglykemie. Uplatňují se zde jak tradiční rizikové faktory diabetu 2. typu, tak faktory specifické pro transplantaci (viz Tab. 1).

Neovlivnitelné rizikové faktory

Věk: Pacienti starší 40–45 let jsou ve vyšším riziku vzniku PTDM (3) a příjemci starší 45 let mají 2,9krát vyšší riziko vzniku PTDM než mladší jedinci (5).

Rasa: Pro genetický polymorfismus jsou africko-americké a hispánské populace rizikovější pro vznik PTDM než evropská populace (1).

Rodinná anamnéza: Podobně jako u diabetu mellitus 2. typu, je pozitivní rodinná anamnéza diabetu rizikovým faktorem rozvoje

PTDM, riziko je 7× vyšší (6). Zajímavostí je, že autozomálně dominantní i recesivní polycystická choroba ledvin je spojena s vyšším rizikem vzniku PTDM (7).

Ovlivnitelné rizikové faktory

Obezita: Obézní pacienti (BMI nad 30 kg/m²) mají relativní riziko vzniku PTDM 1,73 a obezitu spolu s věkem řadíme mezi nejsilnější rizikové faktory (1). Tuková tkáň patří mezi důležité endokrinní orgány produkující řadu hormonů (adipokinů), které hrají významnou roli v metabolických procesech, a jejich porucha může vést k řadě onemocnění. Zmnožení tukové tkáně vede k hypertrofii adipocytů, ektopickému uložení tuku, hypoxii a chronickému stresu v tukové tkáni, což může postupně vést ke změně profilu produkovaných adipokinů (adiponektin, leptin, TNF-alfa a další), viz Schéma 1. Adiponektin zvyšuje sekreci inzulínu, zlepšuje funkci beta buněk pankreatu a má kardioprotektivní efekt. Bylo pokázáno, že pacienti, kteří vyvinuli PTDM, měli před transplantací nižší koncentrace adiponektinu v séru než pacienti bez PTDM (8).

Proteinurie: Proteinurie rozvíjející se 3–6 měsíců po transplantaci ledviny je silný rizikový faktor pro rozvoj PTDM, tento vztah je asociován s tíží proteinurie (9).

Perioperační hyperglykemie: Hyperglykemie objevující se při operačním výkonu je způsobená stresovou reakcí, kortikosteroidy a obnovením funkce ledvin. Hyperglykemie redukuje expresi inhibitoru interleukin-1-beta-konvertujícího enzymu, což vede k apoptóze beta-buněk pankreatu.

Infekce: Pacienti po transplantaci jsou již primárně náchylnější k virovým infekcím než běžná populace, nejčastější korelace s PTDM mají infekce hepatitidou C a cytomegalovirem. Infekce virem hepatitidy C je významnou komplikací u pacientů po transplantaci a je spojena s vyšším rizikem selhání štěpu i zvýšenou mortalitou (3). Virus hepatitidy C vyvolává apoptózu pankreatických beta buněk a v metaanalýze 10 studií zahrnujících 2 502 pacientů bylo prokázáno, že HCV pozitivní pacienti mají téměř 4krát vyšší riziko vzniku PTDM (10). Infekce cytomegalovirem (CMV) snižuje sekreci inzulínu jednak přímo apoptózou beta-buněk a jednak nepřímo infiltrací leukocytů a indukci prozánětlivých cytokinů. V metaanalýze zahrnující 1 389 pacientů po transplantaci ledviny

Tab. 1. Rizikové faktory (RF) PTDM

Neovlivnitelné RF	Ovlivnitelné RF
Věk	Obezita
Rasa	Proteinurie
Rodinná anamnéza	Perioperační hyperglykemie
Osobní anamnéza	Infekce (CMV, hepatitida C)
	Imunosupresiva (glukokortikoidy, kalcineurinové inhibitory, mTOR inhibitory)

Schéma 1. Obezita s PTDM(20)

byla prokázána CMV infekce jako rizikový faktor vzniku PTDM (11).

Glukokortikoidy: Glukokortikoidy jsou známé svým diabetogenním účinkem, který způsobuje jak zvýšení inzulínové rezistence a glukoneogeneze v játrech, tak redukce inzulínové sekrece a indukce apoptózy beta buněk pankreatu. Kortikoidy redukovat expresi glukózového transportéru 3 a také glukokinázy. V dlouhodobém hledisku zvyšují apetit a způsobují nárůst hmotnosti. Efekt kortikoidů je závislý na dávce. Velká retrospektivní studie prováděná v letech 2004–2006 s více než 25 000 transplantovanými pacienty ukázala, že použití imunosupresivních protokolů bez kortikosteroidů bylo asociováno se snížením pravděpodobnosti vzniku PTDM ve srovnání s protokoly obsahujícími kortikoidy. Kumulativní míra rizika vzniku PTDM tři roky po transplantaci byla 17,7 % versus 12,3 % (12). Bylo také zjištěno, že užití krátkodobé pulzní terapie kortikoidy a nebo užití nízké dávkované terapie kortikoidy je jednak bezpečné, ale také snižuje riziko vzniku PTDM. Randomizovaná prospektivní

studie z roku 2015 prokázala, že časné vysazení kortikoidů ve srovnání s podáváním nízké dávky kortikoidů (do 5 mg prednisolonu) 6 měsíců až 5 let po transplantaci ledviny, ovlivňuje vznik PTDM pouze minimálně (13). Úplné vyřazení kortikosteroidů z imunosupresivních protokolů zůstává ale nadále v klinických studiích kontroverzním tématem.

Kalcineurinové inhibitory: Kalcineurinové inhibitory, mezi které nejčastěji řadíme takrolimus a cyklosporin, zvyšují riziko vzniku PTDM. Jejich efekt spočívá v toxickém vlivu na beta buňky pankreatu a snížení inzulínové sekrece a také ve snížení aktivity glukokinázy. Takrolimus je považován za více diabetogenní. Studie DIRECT prokázala, že incidence PTDM 6 měsíců po transplantaci byla signifikantně nižší u pacientů léčených imunosupresivními režimy s cyklosporinem než u pacientů užívajících takrolimus (14). Není zatím prokázáno, jestli je efekt závislý na dávce.

Další imunosupresiva: Sirolimus, který patří mez mTOR inhibitory, je také diabetogenní. Bylo prokázáno, že redukuje množství beta buněk pan-

kreatu. Pacienti léčení kombinací sirolimu a kalcineurinových inhibitorů mají nejvyšší riziko vzniku PTDM (15). Další používaná imunosupresiva, jako azathioprin a mykofenolát mofetil, nejsou diabetogenní. Kombinace některého z kalcineurinových inhibitorů se sirolimem může být více diabetogenní ve srovnání s kombinací kalcineurinového inhibitoru a mykofenolátu mofetilu (16).

Diagnostika

V roce 2003 byly publikovány mezinárodní doporučené postupy (International Consensus Guidelines on NODAT), které ustanovují kritéria k diagnóze PTDM (NODAT):

- Náhodná glykemie $> 11,1$ mmol/l a symptomy typické pro diabetes mellitus (polyurie, polydypsie, váhový úbytek)
- Lačná glykemie $> 7,0$ mmol/l (po osmihodinovém lačnění) změřená více než jednou
- Glykemie $> 11,1$ mmol/l za dvě hodiny při oGTT (orální glukózový toleranční test) s užitím 75 g glukózy

Glykovaný hemoglobin (HbA1c) by neměl být používán k diagnostice minimálně rok po transplantaci, vzhledem k možné potransplantační anémii a dysfunkci ledvin. Kritéria pro diagnózu PTDM taktéž vylučují potransplantační stresovou hyperglykémii, kdy pacienti dostávají vysoké dávky kortikosteroidů. Hyperglykemie většinou odezní po nastavení udržovací imunosupresivní terapie. Je doporučeno, aby diagnóza PTDM byla stanovena až po propuštění pacienta z nemocnice se stabilními dávkami imunosuprese a bez přítomnosti akutní infekce.

Management

Vzhledem k významnému dopadu PTDM na přežití a kvalitu života pacientů je nutné zaměřit se na poruchu metabolismu sacharidů již v pre-transplantačním období. Všichni kandidáti na čekací listině by měli podstoupit základní zhodnocení zahrnující věk, anamnézu rizikových faktorů včetně rodinné anamnézy diabetu. Rizikové pacienti by se měli soustředit na změnu životního stylu zahrnující pravidelnou pohybovou aktivitu (dle doporučení pro prevenci PTDM 150 minut týdně), dietu a zanechání kouření. Pacienti s nadváhou nebo obezitou by měli dosáhnout redukce hmotnosti alespoň o 7 % (17).

V post-transplantačním managementu je doporučeno provádět screening PTDM pomo-

cí lačné glykemie nebo oGTT jedenkrát týdně první čtyři týdny po transplantaci, a poté ve 3., 6., 9. měsíci a dále jedenkrát ročně. Screening PTDM by měl být také proveden při změně terapie, zvláště pokud do medikace přidáváme glukokortikoidy, sirolimus nebo kalcineurinové inhibitory. Ačkoliv by imunosupresivní protokoly měly být individualizované s ohledem na riziko PTDM, musíme vždy zvažovat benefit případné změny imunosuprese k riziku rejekce graftu. Dávka glukokortikoidů by měla být snižována co nejdříve, ovšem úplné vynechání kortikoidů by bylo doporučeno pouze u osob s nízkým imunologickým rizikem a bez anamnézy akutní rejekce. V neposlední řadě je nedílnou součástí managementu také edukace pacientů, kdy lze využít motivaci k udržení dobré funkce graftu.

Léčba

Volba typu léčby PTDM závisí na závažnosti, době a okolnostech vzniku a také na předpokládané době trvání hyperglykemie. V bezprostředním pooperačním období, kdy je pacient hospitalizován na JIP, je užíván i.v. inzulin při časté monitoraci glykemií s ohledem na perorální příjem a renální funkce. V peri-transplantačním období, a dále pokud užíváme vysoké dávky kortikoidů, které jsou zvykle podávány ráno, je s výhodou užíván krátkodobý inzulin vícekrát denně, případně kombinace s bazálním inzulinem na noc. Inzulinový režim a dávkování může být snadno přizpůsobeno dle možnosti perorálního příjmu, který se může v pooperačním období měnit. Inzulinoterapie může být jednoduše eskalována při navýšení dávek imunosupresiv a je bezpečná i při alteraci ledvinových nebo jaterních funkcí. Léčba inzulinem se řídí obecnými pravidly léčby diabetu a zatím neexistují studie srovnávající účinnost intenzifikovaného versus konvenčního režimu, případně srovnání užití humánních inzulinů versus konvenčního režimu, případně srovnání užití humánních inzulinů versus inzulinových analogů u PTDM.

V méně závažných případech můžeme využít perorální antidiabetika (PAD). Žádné PAD není kontraindikováno u pacientů po transplantaci a nebyly zjištěny žádné významné interakce s užívanými imunosupresivy. Léčba PAD by měla být zahájena po stabilizaci pacienta, většinou až ke konci hospitalizace.

Metformin zvyšuje inzulinovou senzitivitu a snižuje glukoneogenezu, v játrech. Jeho využití

u PTDM je limitováno obavou z laktátové acidózy při akutním renálním poškození nebo při probíhající infekci. Jelikož je metformin vylučován ledvinami, je kontraindikován při glomerulární filtraci < 30 ml/min/1,73 m², při glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m² se snižuje dávka na polovinu a nově se nenasazuje, dále je kontraindikován při podání rtg kontrastní látky. Nežádoucím účinkem metforminu jsou dyspepsie, které mohou být ještě zhoršeny současným užíváním imunosupresiv. Kontroverzním tématem zůstávají protinádorové účinky metforminu, které by mohly být obzvláště podstatné u pacientů po transplantaci, kteří mají díky imunosupresivům zvýšené riziko vzniku malignity. Další cestou je ovlivnění inkretinového systému pomocí inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) a agonistů receptorů pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1R). Tyto léky jsou účinné, mají nízké riziko hypoglykemií a také příznivý vliv na hmotnost pacientů (užití GLP-1R agonistů je spojeno s váhovým úbytkem, DPP-4 inhibitory mají neurální efekt na hmotnost). V prvním roce po transplantaci je běžný váhový přírůstek 8–14 kg (18). Další výhodou je možnost užití těchto léků i u pacientů s renální insuficiencí. Linagliptin (DPP-4 inhibitor) může být předepsán pacientům bez ohledu na jejich renální funkce, bez nutnosti redukce dávky. Liraglutid a exenatid (GLP-1R agonisté) jsou vhodné i pro pacienty s mírným až středním renálním poškozením. Tyto léky mají ale omezená data pro použití v této skupině pacientů. Nevýhodou GLP-1R agonistů zůstávají dyspepsie v úvodní fázi léčby a nutnost subkutánní aplikace. Potenciální riziko souvisí také se zpomaleným vyprazdňováním žaludku, což může vést k sníženému vstřebávání imunosupresiv. Novinkou posledních let je užití selektivních inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2), který se nachází v proximálním tubulu ledvin a je zodpovědný za 90 % reabsorpce glukózy zpět do krevního oběhu. Inhibice SGLT2 vede ke zvýšenému vylučování glukózy do moči a snížení glykemie. SGLT2 inhibitory jsou kontraindikovány při glomerulární filtraci < 45 ml/min/1,73 m². Tyto léky byly prokázány jako kardioprotektivní, nežádoucím účinkem ale zůstává zvýšené riziko močových a genitálních infekcí, které může být obzvláště významné u pacientů po transplantaci ledvin. Tyto léky by měly být užívány s opatrností. Deriváty sulfonyurey jsou známá a dobře účinná antidiabetika, která zvyšují sekreci inzulinu z beta buněk pankreatu. Mezi jejich nežádoucí účinky patří vysoké riziko hypoglykemie a vyčerpání beta

buněk pankreatu. Vzhledem k dostupnosti jiných PAD, které mají prokázané dlouhodobé benefity, by deriváty sulfonyurey neměly být voleny k terapii PTDM. Kontraindikovány ale nejsou.

PTDM a transplantace jiných orgánů

V literatuře se vyskytuje pouze málo studií zabývajících se PTDM u pacientů po transplantaci srdce nebo jater. PTDM po transplantaci

srdce má stoupající incidenci a je spojený s častějším výskytem infekcí, ovlivňuje funkci graftu a snižuje dlouhodobé přežití pacientů. Důležitým zjištěním je, že pacienti po transplantaci srdce mohou mít vyšší riziko vzniku nerozpoznaných hypoglykemií po provedení kardiální denervace.

Transplantace jater je neefektivnější metoda léčby u pacientů s jaterním selháním, pacienti po transplantaci mají 1 a 5leté přežití 90,

respektive 80 %. PTDM je jedna se závažných komplikací, jejíž výskyt je častější u pacientů s infekcí hepatitidou C. Metaanalýza 338 pacientů po transplantaci jater zaznamenala častější výskyt u pacientů léčených takrolimem (15,9 %) oproti pacientům léčených cyklosporinem (4,9 %) (19).

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(2):178–185.
2. Chadban S. New-onset diabetes after transplantation should it be a factor in choosing an immunosuppressant regimen for kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 1816–1818.
3. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75(10 Suppl): S53–S54.
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1): S5–S20.
5. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59(2): 732–737.
6. Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era—an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51(2): 343–347.
7. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007; 83(1): 36–40.
8. Bayés B, Granada M, Pastor M, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 7, 416–422. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01646
9. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, Laouad I, Marlière JF, Nivet H, Büchler M, Lebranchu Y, Halimi JM. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(8): 1719–1728.
10. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Du-lai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5(10): 2433–2440.
11. Behzad E, Mohsen M, Mahmood S, Mehrdad E, Mehrdad T. The impact of cytomegalovirus infection on new onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol* 2014; 3(4): 139–148.
12. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91(3): 334–341.
13. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfeld R, Shihab F, Woodle ES. New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. *Am J Transplant.* 2015 Jul; 15(7): 1982–1990.
14. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenson T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7(6): 1506–1514.
15. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(7): 1411–1418.
16. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(11): 2107–2118.
17. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175–186.
18. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1): 143–156.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977–986.
20. Goldmannova D, Spurna J, Krystynik O, Schovanek J, Cibickova L, Karasek D, Zadrzil J. Adipocytokines and new onset diabetes mellitus after transplantation. In press. doi: org/10.1016/j.jab.2018.05.005